

J. Agric. Sci., Tokyo Univ. Agric., 61 (1), 1-5 (2016)

東京農大農学集報, 61 (1), 1-5 (2016)

綜	説
Review	

無機質の過不足摂取に対する 無機質の栄養生理化学的研究

鈴木 和 春^{*†}

(平成 28 年 2 月 4 日受付/平成 28 年 3 月 11 日受理)

要約：微量栄養素の一つであるミネラルの生理作用については、多くの研究がなされている現状であるが、ミネラル単独の効果や生理作用についての研究がなされているのみである。ミネラルと他栄養素との関係並びにミネラルの相互関係について、ミネラル摂取の過不足が生体内ミネラルの相互関係に対する影響について実験動物を用いて検討した我々の結果を中心に総説する。

キーワード：ミネラルの過不足摂取, カルシウム, リン, マグネシウム, 鉄, 腎機能, 骨代謝

食事中リン濃度の過剰摂取による 生体への影響について

(1) ミネラル利用への影響

食事中リン濃度を上昇させた時のミネラル利用については、食事中のリン濃度を正常レベル (0.5%) より 3 倍 (1.5%) に高めることにより、カルシウム (Ca) やマグネシウム (Mg) の吸収利用が阻害された。このことは腸管でのリン酸塩の形成が関与していることと尿中排泄増が見られるためである^{1,2)}。また、微量元素である鉄 (Fe) においても同様に利用低下がみられた³⁾。リン酸塩の種類による影響度の差異について検討したところ、ポリリン酸塩が正リン酸塩に比べて悪影響が強く示された。さらに、鉄利用に対しても同様な影響が見られポリリン酸塩の方が利用度低下された。

(2) 腎機能とアルブミン合成への影響

この高リン食投与の動物では腎臓中に Ca やリン (P) が蓄積し、明らかな腎石灰化が引き起こされ^{2,4)}、腎臓の機能が低下している。また、この動物は成長が阻害された。高リン食投与により石灰化が引き起こされた腎臓の機能を組織学的検討と機能指標として、尿中アルブミン、尿素窒素量、クレアチニンクリアランス、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (NAG) 量を測定して検討したところ、高リン食投与で腎機能低下を示す結果であった。さらに、腎臓の機能低下は尿中アルブミンの大量排泄が見られ、アルブミンの合成を肝臓で検討したところ、アルブミンの mRNA 発現の低下とアルブミンへのアミノ酸取り込みも低下したことから、過剰なリン投与はアルブミンタンパク質の合成低下を引き起こすことを確認した^{4,5)}。この高リン食投与の影響は投与リン酸塩の種類により異なり、正リン酸塩 (KH_2PO_4 , NaH_2PO_4) よりも重合リン酸塩 ($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$,

$\text{K}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$) の方が成長抑制、腎石灰化、腎機能が強く影響されることを示した⁶⁾。

(3) 副甲状腺ホルモンの作用への影響

Ca, P 代謝に関係の深い副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌は食事中リン濃度を高めることにより亢進する。しかし、腎臓での副甲状腺ホルモンの作用を PTH 受容体の発現を測定したところ発現量は低下した。リン投与により分泌亢進した PTH は腎臓での作用が低下していることをサイクリック AMP の尿中排泄量の低下で検討した。

高リン食を投与したところ、血中カルシウム濃度低下に起因して副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌が亢進する二次性副甲状腺機能亢進状態が観察された。PTH が標的器官の一つである腎臓で作用を発現する際には、ホルモンのセカンドメッセンジャーとなる cAMP を尿中に排泄する。したがって、腎由来 cAMP の尿中排泄量をもって PTH 作用を推測することができるため、実際に臨床の現場で PTH 作用や PTH に対する感受性を診断する手段として用いられている。実験では、高リン食投与により過剰に PTH が分泌されるためにもかかわらず、尿中 cAMP 排泄は上昇しなかった。標的器官で PTH が作用を果たすための第一関門は、標的器官に存在する受容体との結合である。cAMP 排泄が上昇しなかった理由は、受容体量の低下であったことも腎臓中 mRNA 発現量の低下から理解できる。

このように、ホルモンは分泌が亢進すると受容体量を down-regulate することで過作用を調節するが、高リン食投与期間を延長させて状態を持続させると、PTH 作用も次第に変化して腎臓でのカルシウムの再吸収やリン排泄の障害から石灰沈着症がみられ、そして最終的にカルシウムやリンの恒常性維持は破綻する。

PTH は血中カルシウム濃度の低下時に分泌が促進され、また、腎臓においては 25(OH)D から活性型ビタミン D へ

^{*} 東京農業大学名誉教授[†] Corresponding author (E-mail : kazu@jindai.ac.jp)

の合成反応にかかわり、この活性型ビタミンDは腸管からのカルシウムの能動的吸収に重要である。古くからの定説で副甲状腺ホルモンは血中カルシウム濃度低下時に分泌刺激を受けるといわれているが、血中のカルシウム濃度が低下しなくとも、あるいは本来PTH分泌を抑制する活性型ビタミンDの作用を介さずに、急激なリン摂取さらには血中リン濃度の上昇によって直接かつ速やかに分泌が促進される。このことからリン過剰摂取時にPTH分泌の亢進が頻発することは必至である^{7,8)}。

(4) 食事中的 Ca/P 比の必要性—カルシウム代謝異常モデル動物を用いた実験—

腎臓の機能が著しく低下した疾患に罹患した場合は、活性型ビタミンD合成能や尿細管でのカルシウム再吸収能およびリン排泄能が低下した二次性副甲状腺機能亢進状態を呈する。

遺伝的な素因をともなう疾病としてビタミンD受容体分子異常であるⅡ型くる病(ビタミンD抵抗性くる病)は、活性型ビタミンDが十分量存在するにもかかわらず、標的器官での作用が発現されないカルシウム代謝異常症である。吉沢らが作成したビタミンD受容体欠損マウスはこの病態を非常によく反映したモデル動物である。活性型ビタミンD濃度の上昇と骨の石灰化不全が同時に観察された。くる病で特異的に認められる脱毛もこの動物で同様に認められた。

そこで、低カルシウム血症をともなうため、このビタミンD受容体欠損マウスにカルシウムを投与すると、血中カルシウム濃度や骨の成長は改善されたことから、ビタミンD非作用時のカルシウム負荷は有効といえる。さらに飼料中のリン量を半分に制限してカルシウム負荷時と同じカルシウム：リン比(2:1)を作成したところ、成長が回復し、血中カルシウム濃度や骨量の改善が認められたことから、飼料中カルシウムの絶対量を確保することはもちろんのこと、カルシウムとリンの比率も重要なカルシウム代謝変動因子であることを再確認した⁹⁾。

Mg の過不足摂取による生体内影響

(1) マグネシウム欠乏による生体への影響

Mg欠乏状態では血清や骨のMg量の明らかな低値を示すことだけでなく、腎臓の石灰化^{10,11)}、さらに、脂質代謝の変動を示し、肝臓、血清の脂質過酸化を促進した¹²⁾。また、高リン食による成長障害および腎臓機能低下に対してMg補給が改善効果を示した^{13,14)}。

(2) 骨代謝への影響

一方、マグネシウムは体内で多種多様な生理・生物学的作用過程、特に酵素活性やエネルギー代謝において重要な役割を果たしている。また、マグネシウムはその50%以上が骨に蓄積されており、マグネシウムの欠乏は骨粗鬆症にもつながるとされている。

そこで、骨代謝に対するマグネシウムの補給効果について加齢ラット(6ヶ月齢)を用い、骨粗鬆症モデルラット

である卵巣摘出ラット(OVXラット)にするため、両側の卵巣を摘除し、試料中マグネシウムを0.05%と0.15%に変えた試験食にて6週間観察した。

大腿骨の物理的強度を破断応力と破断エネルギーで測定したところ、0.15%Mg食を摂取したOVXラットの大腿骨破断応力と破断エネルギーは、0.05%Mg食を摂取したOVXラットよりも有意に高値であった。さらに、0.15%Mg食を摂取したOVXラットの大腿骨強度は0.05%Mg食を摂取した疑似手術を施したラットとほぼ同値であった。次に、骨代謝マーカーである尿中D-Pyr(deoxypridinoline: デオキシピリジノリン)排泄量(骨吸収マーカー)は卵巣摘除によりは上昇したが、マグネシウム補給で上昇が抑制された。この結果は卵巣摘除により上昇した骨吸収をマグネシウム補給が抑制的に働いたものと考えられる¹⁵⁾。ヒトでは、閉経後は破骨細胞によって骨吸収が盛んになり、骨代謝が亢進し、閉経によってD-Pyr排泄は2から3倍に増加する事をEYREら^{5,16)}は報告している。

一方、骨形成マーカーの一つである血清オステオカルシン(骨基質タンパク質の一つ)は、卵巣摘除でオステオカルシン濃度が上昇し、マグネシウムを補給することにより高値を示した。卵巣を摘除された閉経後の骨粗鬆症モデルラットにおいて骨形成を促進させる効果をマグネシウムがあることを示した結果である¹⁵⁾。

また、骨代謝及びカルシウム代謝に関係が深い二つの生理活性物質(副甲状腺ホルモン(PTH), 1,25(OH)₂D₃)についてマグネシウムとPTHとの関係については血清のマグネシウム濃度が上昇するとPTHの分泌量が抑制されることが報告されている^{7,8)}。

卵巣摘除により上昇するPTH量はマグネシウム補給により抑制された。この事は卵巣摘除により低下した血清マグネシウム濃度がマグネシウムを補給することで血清Mgレベルが回復した為であると思う。

PTHの標的器官は骨と腎臓である。PTHの骨に対する主な効果は破骨細胞を刺激して骨吸収を増加させる⁹⁾。一方、PTHの腎臓での作用は1,25(OH)₂D₃を合成することである。しかし、我々の結果では1,25(OH)₂D₃合成能には変化が見られず、マグネシウム補給は骨代謝に直接関係していることが伺われる。

骨の強度に関係の深いカルシウムの利用に対するマグネシウム補給の影響はマグネシウムを補給することにより利用が低下する結果であった¹⁵⁾。

ところで、閉経後の女性におけるマグネシウム補給による骨量減少に対する効果が調べられている。STENDING-LINDBERGら¹⁷⁾は、閉経後の骨粗鬆症患者でマグネシウム補給が骨密度を有意に増加させるか、もしくは骨量減少を抑制することを報告している。ABRAHAM and GREWA¹⁸⁾はホルモン療法と併用したマグネシウムの効果を検討して、マグネシウム補給の効果を報告している。

(3) 成長期雄ラットにおけるマグネシウムとカルシウム利用と骨代謝との関係

成長期の雄ラットを用いて検討したところ、若い成長期のラットでは、大腿骨骨密度が0.025%Mg群および0.05%

Mg 群に比較して 0.15%Mg 群で有意に低値を示した。大腿骨中のカルシウム含量は有意ではないが 0.025%Mg, 0.05%Mg 群の両群に比し, 0.15%Mg 群が低値傾向であった。この結果が, 骨密度に反映したものと考ええる。一方, マグネシウムの付加が骨の物理的強度に及ぼす影響を調べたところ, 大腿骨破断エネルギーは 0.025%Mg 群に比し, 0.15%Mg 群が有意に高値を示した。破断エネルギーは骨中コラーゲンのような骨基質を反映するとも考えられているため, マグネシウム付加によるコラーゲン合成促進を検討する目的で, コラーゲンに特異的なアミノ酸である骨中のハイドロキシプロリン含量は各群間には有意さが見られなかった。大腿骨中のマグネシウムは 0.025%Mg 群に比し, 有意に高値を示した。この高いマグネシウム含量が骨強度に影響を及ぼしているものと思われるがその作用機序は不明である。

Mg の補給が骨に対する影響を検討したところ, Mg の補給が骨代謝に有効に働くことを確認した¹⁹⁾。

鉄欠乏状態での生体への影響

鉄欠乏状態での鉄 (Fe), 銅 (Cu), 亜鉛 (Zn) の臓器内分布と金属酵素の動態について検討したところ, 鉄欠乏状態の肝臓は, Cu 濃度の上昇に伴う過酸化脂質量の上昇を確認した^{20,21)}。さらに, 肝中 Cu 濃度上昇は銅タンパク質であるセルロプラスミンの合成能低下による排泄障害や銅輸送タンパク質の合成の低下にともない肝臓に遊離の銅イオンが増加することにより脂質の過酸化を誘導することを推測した²²⁾。

雌雄ラットに鉄欠乏食を 4 週間投与したところ, 血清および肝臓中の脂質成分を測定した。その結果, 雄ラットでは, 血清で中性脂肪 (トリアシルグリセライド), リン脂質, LDL+VLDL-コレステロール量, 肝臓で総脂質, 中性脂肪, リン脂質量の増加がみられたが, 雌では雄ほどの変化はみられなかった。また, 組織中に遊離 (イオン化) した銅が増加し, 鉄の代わりに脂質過酸化の開始反応に関与すること, 特に肝臓では活性酸素生成系酵素と抗酸化酵素のアンバランスが起ることより過酸化脂質が増加する。すなわち, 鉄欠乏時には肝臓の総銅濃度および遊離銅量の上昇とともに, 活性酸素生成系の XOD (xanthine oxidase: キサンチンオキシダーゼ) の活性が上昇し, 一次生成物である PCOOH (phosphatidylcholine hydroperoxide) も増加するが, それにともなう抗酸化酵素 (Cu, Zn-SOD, PHGPX) の活性は上昇せず, その結果, 二次生成物の MDA (malondialdehyde: マロンジアルデヒド) を反映する TBARS (thiobarbituric acid reactive substances: 2-チオバルビツール酸反応性物質) 値も増加する。したがって, 鉄は過剰でも欠乏でも生体に酸化ストレスを引き起こす一因となりうる。この知見は, 最近, KNUTSON ら²³⁾ の鉄欠乏ラット肝および腎臓の MDA 量を特異的に測定した結果によっても確認されている。また, 鉄欠乏時に銅が肝臓に蓄積される機序について, 肝臓中から血中へ銅を運ぶトランスポーター機能の障害が考えられる。

過酸化脂質量は雌での変化は雄ほどに顕著ではない。そ

れは, 鉄欠乏の度合いが雌の方が雄に比べて軽いことが一因子である。しかし, 女性ホルモンのエストロジェンは抗酸化性を示す構造をもつことから, これも要因として考えられる。

雄ラットの赤血球膜の PCOOH 量は鉄欠乏食投与で上昇する。この現象は, 血漿中の総銅濃度および銅タンパク質であるセルロプラスミン量は鉄欠乏投与では増加が見られず, むしろ減少する。しかし, タンパク質と結合していない遊離銅, もしくは緩く結合して遊離し易い銅量が増加する。この遊離銅により, 赤血球膜も酸化ストレスを受け, 鉄欠乏食投与 1 週目で PCOOH 量が増加する。肝臓以外の臓器 (脾臓, 腎臓, 心臓, 肺, 大動脈) の PCOOH 量も増加する。このことは, 過酸化された赤血球が末梢組織に移行すること, また, 血漿中の PCOOH 量も高いことから, 各組織での過酸化が進んだことが予想される。この裏づけとして, 赤血球膜 PCOOH 量と肝臓, 脾臓, 肺, 心臓, 大動脈中の PCOOH 量との相関係数を見ると, 各々 $r=0.93, 0.88, 0.83, 0.59, 0.94$ と有意な正の相関係数を示した。

ミネラル吸収に及ぼす難消化性成分の効果

ミネラル吸収に及ぼす因子に関与する難消化性オリゴ糖によるミネラルの吸収促進効果を実験した結果 Ca, Mg, Fe, Cu 等のミネラルに対して腸内フローラをかえして腸内環境を変化による吸収を促進させミネラル利用の促進に働いていることを確認した^{24,25)}。

最後に, これらの研究成果は東京農業大学栄養科学科栄養生理化学研究室で行ったものであります。ここに感謝申し上げます。

D-Pyr (deoxypridinoline: デオキシピリジノリン)

XOD (xanthine oxidase: キサンチンオキシダーゼ)

PCOOH (phosphatidylcholine hydroperoxide)

SOD (superoxide dismutase)

MDA (malondialdehyde: マロンジアルデヒド)

TBARS (thiobarbituric acid reactive substances: 2-チオバルビツール酸反応性物質)

参考文献

- 1) H. MATUZAKI, K. ARAI, M. UEHARA, K. SUZUKI, S. SATO, QIAO-LING Liu, Y. KANKE, S. GOTO, Increased intake of phosphorus induces depression of proximal tubular function in young rats. 1997, *Nutrition Research* 17, 831-845
- 2) 松崎広志, 新井一禎, 上原万里子, 鈴木和春, 菅家祐輔, 五島孜郎, ラットにおける尿中 N-アセチル- β -D グルコサミナダーゼ活性と尿中 β 2-マイクログロブリン排泄量に及ぼす高リン食投与の影響. 1997, 日本栄養・食糧学会誌 50, 37-41
- 3) 鈴木和春, 前田宜昭, 上原万里子, 五島孜郎, ラットの鉄利用に及ぼす食事性リンレベルと投与リン酸塩の影響, 1996, 日本栄養食糧学会誌 49 卷 57-60
- 4) H. MATUZAKI, M. UEHARA, K. SUZUKI, S. SATO, QIAO-LING Liu, Y. KANKE, S. GOTO, High phosphorus diet rapidly induces nephrocalcinosis and proximal tubular injury in rats. 1997, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 43, 627-641
- 5) J. OHDAI, R. MASUYAMA, M. UEHARA, Y. KANKE, S. GOTO, K.

- SUZUKI, Change in protein synthesis in rats fed a high phosphorus diet. 1999, *Nutrition Research*, **19**, 1363-1369
- 6) H. MATSUZAKI, T. KIKUCHI, Y. KAJITA, R. MASUYAMA, M. UEHARA, S. GOTO, K. SUZUKI, Comparison of various phosphate salts as the dietary phosphorus source on nephrocalcinosis and kidney function in rats. 1999, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **45**, 596-608
 - 7) R. MASUYAMA, M. UEHARA, K. SUZUKI, S. GOTO, Phosphorus reduced renal receptivity for parathyroid hormone in rats. 1996, *J. Bone and Mineral Metabolism*, **14**, 26-30
 - 8) R. MASUYAMA, M. UEHARA, K. SUZUKI, High P diet acutely indices the secretion of parathyroid hormone without alteration of serum calcium levels in rats. 2000, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **64**, 2316-2319
 - 9) R. MASUYAMA, Y. NAKAYA, S. TANAKA, T. TSURUKAMI, T. NAKAMURA, A. WATANABE, T. YOSHIZAWA, S. KATO, K. SUZUKI, Dietary phosphorus restriction reverses the impaired bone mineralization in vitamin D receptor knockout mice. 2001, *Endocrinology*, **142**, 494-497
 - 10) T. KIKUCHI, H. MATSUZAKI, S. SATO, Y. KAJITA, H. CHIBA, H. TSUCHIYA, R. MASUYAMA, M. UEHARA, K. SUZUKI, S. GOTO, Diminished kidney function and nephrocalcinosis in rat fed a magnesium-deficient diet. 1998, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **44**, 515-523
 - 11) H. MATSUZAKI, M., M. UEHARA, K. SUZUKI, Changes in N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase activity in the urine and urinary albumin excretion in magnesium deficient rats. 2002, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **66**, 192-194
 - 12) 千葉大成, 藤居彩子, 松崎広志, 増山律子, 上原万里子, 鈴木和春, マグネシウム欠乏状態による組織中ミネラル分布の変動に関連した過酸化リン脂質量の誘導. 1999, 日本栄養・食糧学会誌 **52**, 373-380
 - 13) R. MASUYAMA, M. UEHARA, K. SUZUKI, S. GOTO, The action of magnesium in reducing renal calcification on rats receiving high phosphorus supplemented diet. 1996, *Nutrition Research*, **15**, 1673-1682
 - 14) H. MATSUZAKI, K. ARAI, M. UEHARA, K. SUZUKI, S. SATO, Y. KANKE, S. GOTO, Increasing magnesium intake prevents high phosphorus diet-induced kidney damage. 1997, *Nutrition Research*, **17**, 325-337
 - 15) TOBA, Y., KAJITA, Y., MASUYAMA, R., TAKADA, Y., SUZUKI, K., AOE, S., Dietary magnesium supplementation affects bone metabolism and dynamic strength of bone in ovariectomized rats. 2000, *J. Nutrition*, **130**, 216-220
 - 16) EYRE, D.R., DICKSON, I.K., van NESS, K.P., (1988), Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage : Age-related changes in the content of mature hydroxypyridinun residues. *Biochem. J.* **252**, 495-500
 - 17) STENDING-LINDBERG, G., TEPPER, R., LEICHTEN, I. (1993), Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnesium Res.*, **6**, 155-163
 - 18) ABRAHAM, G.E., GREWAL, H., (1990), A total dietary program emphasizing magnesium instead of calcium. *J. Reprot, Mrd.*, **35**, 503-507
 - 19) TOBA, Y., MASUYAMA, R., KATO, K., TAKADA, Y., AOE, S., SUZUKI, K. (1999), Effects of dietary magnesium level on calcium absorption in growing male rats. *Nutr. Res.*, **19**, 783-793
 - 20) Oral contraceptive steroids-effects on iron and zinc levels and on tryptophan pyrrolase activities in tissues of iron-deficient anemic rats. 1980, *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 1244-1250
 - 21) M. UEHARA, H. CHIBA, H. MOGI, K. SUZUKI, S. GOTO, Induction of increased phosphatidylcholine hydroperoxide by an iron-deficient diet in rats. 1997, *J. Nutr. Biochem.*, **8**, 385-391
 - 22) M. UEHARA, S. TATEISHI, H. CHIBA, K. SUZUKI, S. GOTO, Effects of iron and copper supplementation on the formation of thiobarbituric acid reactive substances and phosphatidylcholine hydroperoxide in the livers of iron- and copper-deficient rats. 1998, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **44**, 705-714
 - 23) KNUTSON, M.D., WALTER, P.B., AMES, B.N., VITERI, F.E. : Both iron deficiency and daily iron supplements increase lipid peroxidation in rats. *J. Nutr.*, **130**, 621-628, 2000
 - 24) 鈴木和春, 遠藤幸江, 上原万里子, 山田英明, 五島孜郎, 今村美喜郎, 塩津 晋, ミネラル吸収, 腸内フローラに及ぼす乳糖, ラクトロース, ソルビトールの影響. 1985, 日本栄養・食糧学会誌, **38**, 39-42
 - 25) 鈴木和春, 上原万里子, 遠藤幸枝, 五島孜郎, ラットにおける鉄, 亜鉛および銅吸収に及ぼす乳糖, ラクトロース, ソルビトールの影響, 1986, 日本栄養・食糧学会, **39** 巻 217-219

A Nutritional Physiological Study on the Excessive or Deficient Intake of Dietary Minerals and Their Interrelationships

By

Kazuharu SUZUKI^{*†}

(Received February 4, 2016/Accepted March 11, 2016)

Summary : Current literature contains many studies on the physiological activity of minerals, a type of micronutrient. However, these studies have only considered the efficacy and physiological activity of individual minerals in isolation. Here, we review how different minerals interact and relate to other nutrients, using the results from our experimental animal studies that show how these factors are affected in vivo by the excessive or deficient intake of dietary minerals.

Key words : the excessive or deficient intake of dietary minerals, Ca, P, Mg, Fe, Renal function, bone metabolism

^{*} Professor Emeritus, Tokyo University of Agriculture

[†] Corresponding author (E-mail : kazu@jindai.ac.jp)